

OSPEDALE SAN RAFFAELE



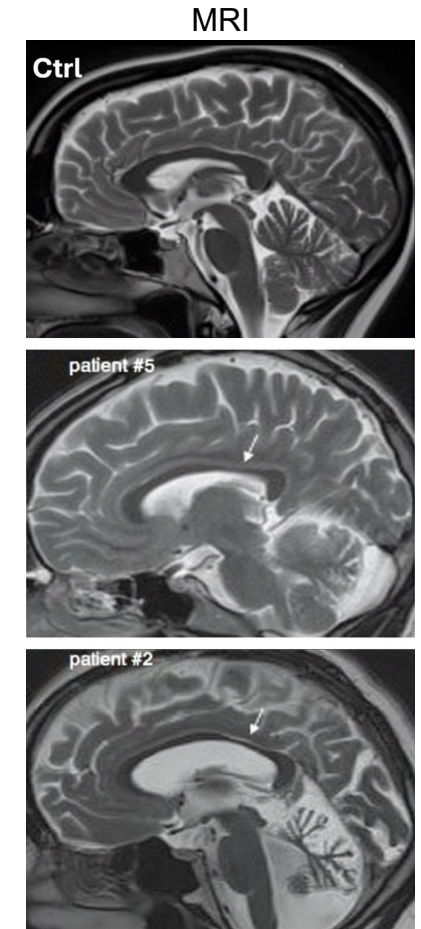
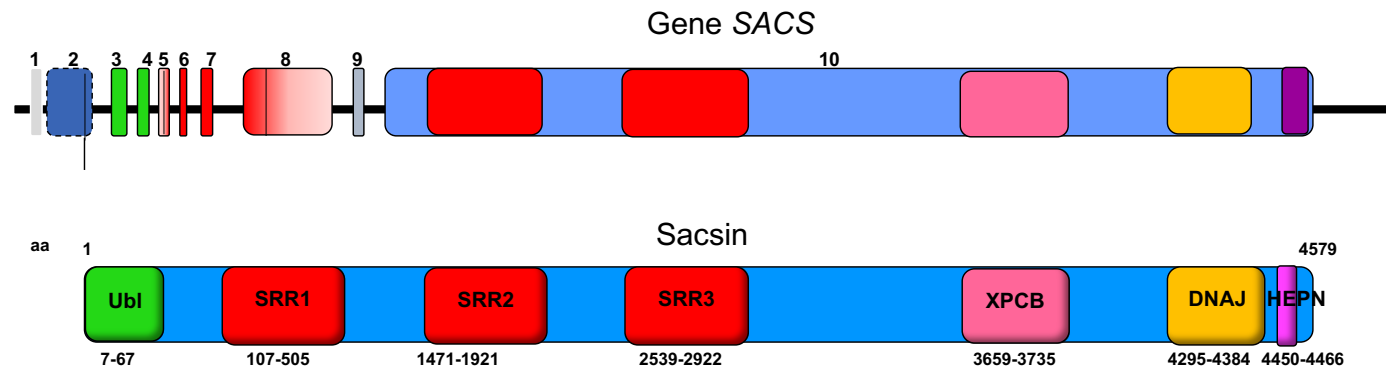
***Comprendere il ruolo della
microglia associata alla malattia
(DAM) nella progressione di
ARSACS***

Francesca Maltecca, PhD

Mitochondrial Dysfunctions in Neurodegeneration Unit,
Division of Neuroscience,
IRCCS Ospedale San Raffaele

ARSACS: clinica e genetica

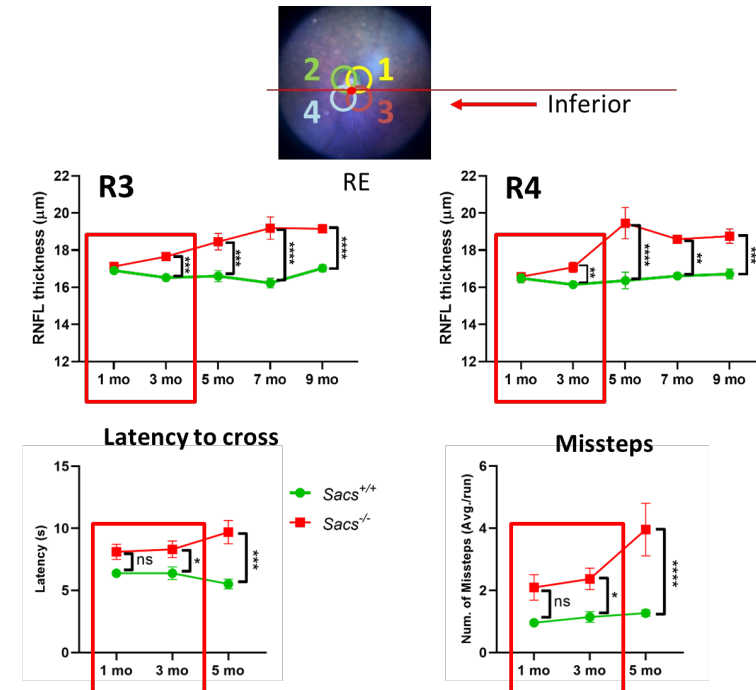
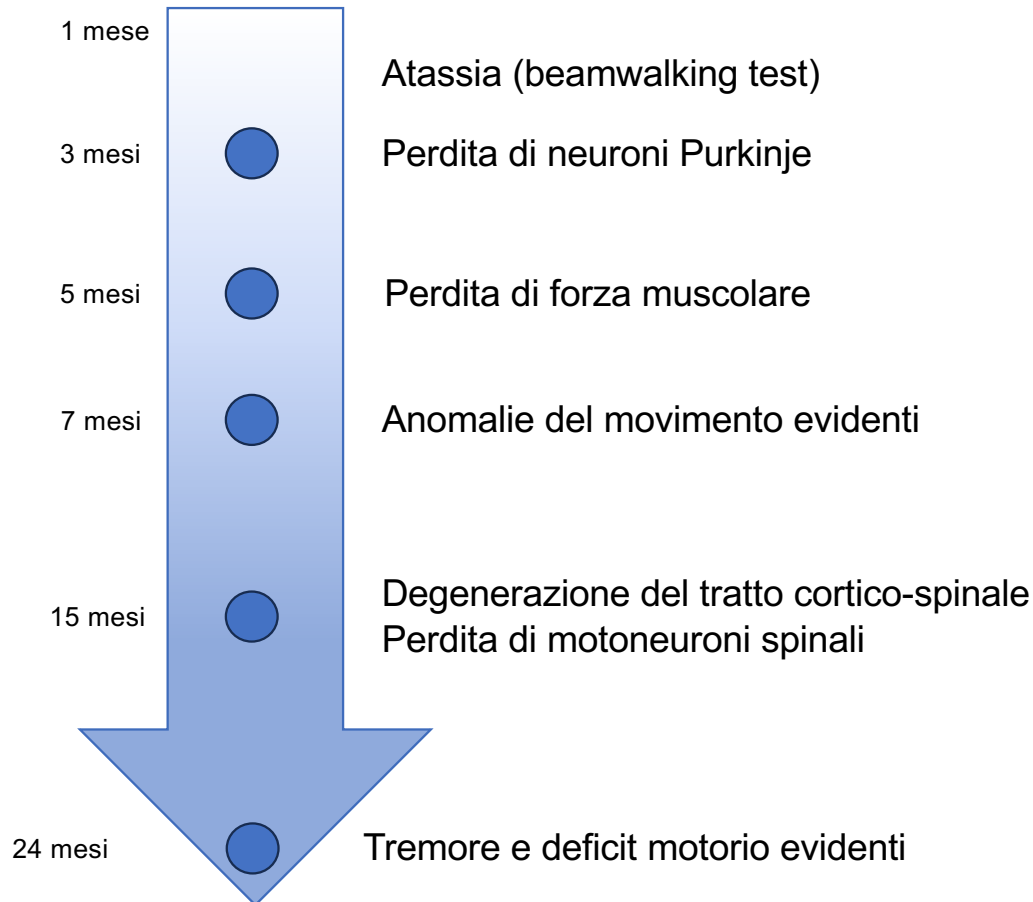
- La triade sintomatologica di ARSACS comprende:
 - Atassia e atrofia cerebellare
 - Spasticità degli arti inferiori
 - Neuropatia periferica
- La perdita progressiva delle **cellule di Purkinje** è la caratteristica più evidente.
- L'ispessimento dello strato delle **fibre retiniche** è una caratteristica distintiva.
- L'ARSACS è causata da mutazioni con perdita di funzione nel **gene SACS** che codifica per **sacsina**, una proteina multimodulare di 520 kDa.



Synofzik et al., Orphanet J. Rare Dis (2013)



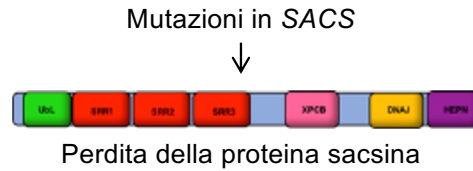
Il modello murino di ARSACS: il topo *Sacs*^{-/-}



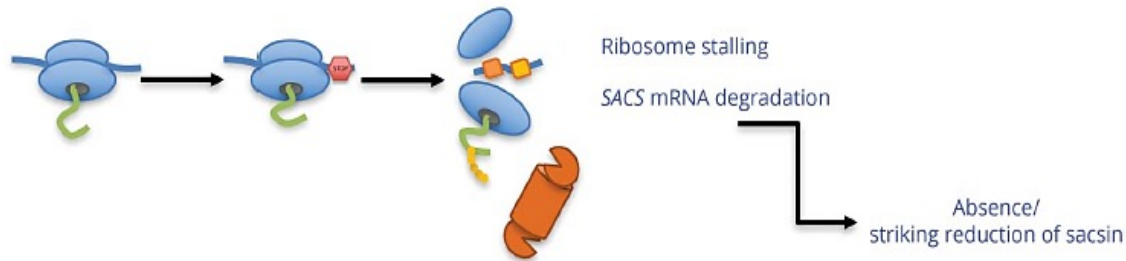
Longitudinal Imaging Biomarkers
Correlate with Progressive Motor Deficit
in the Mouse Model of
Charlevoix-Saguenay Ataxia

Valentina Gigliucci,¹ Su-Chun Huang,² Giorgio Boschetti,^{1,3} Alessandra Scaravilli,⁴
Valerio Castoldi,² Paola Podini,⁵ Angelo Quattrini,⁵ Sirio Cocozza,⁴ Letizia Leocani,^{2,3}
and Francesca Maltecca^{1,3}

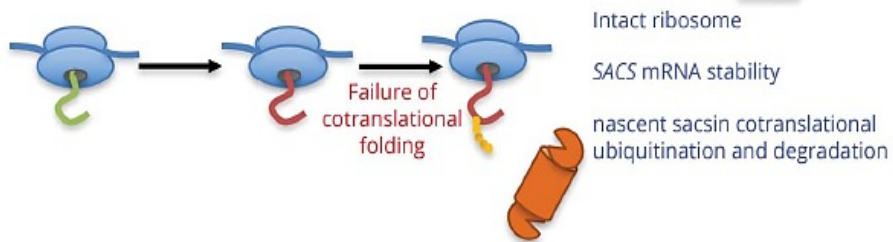
Modello della cascata patogenetica di ARSACS



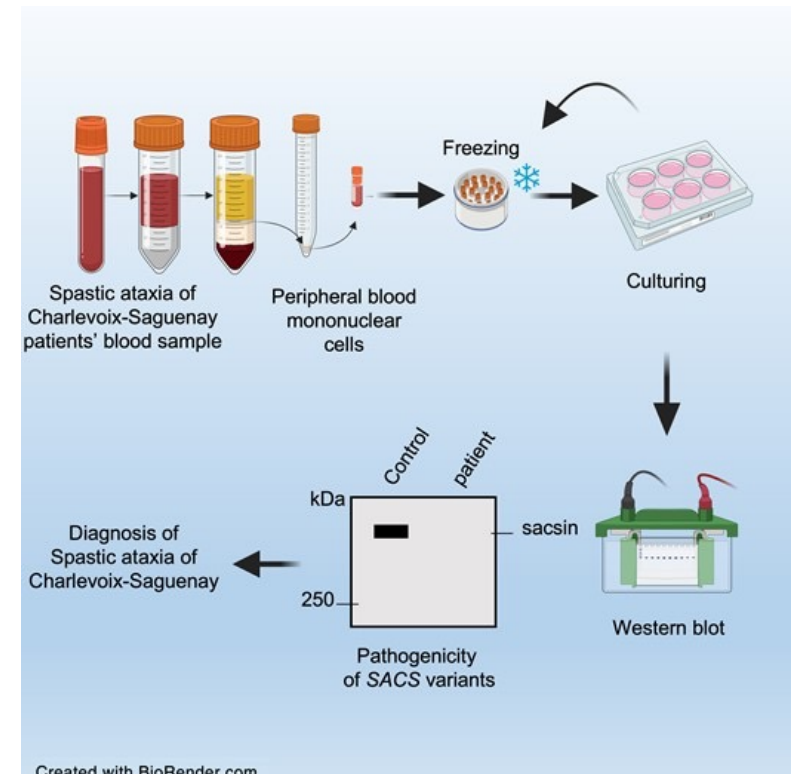
A. SACS mRNA with frameshift/nonsense mutations



B. SACS mRNA with missense mutations

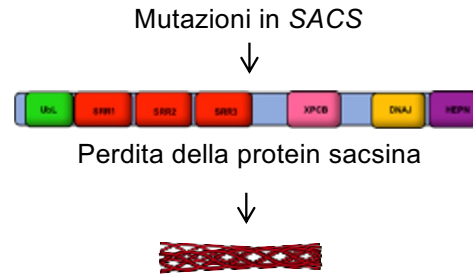


Longo et al., Neurology (2021)

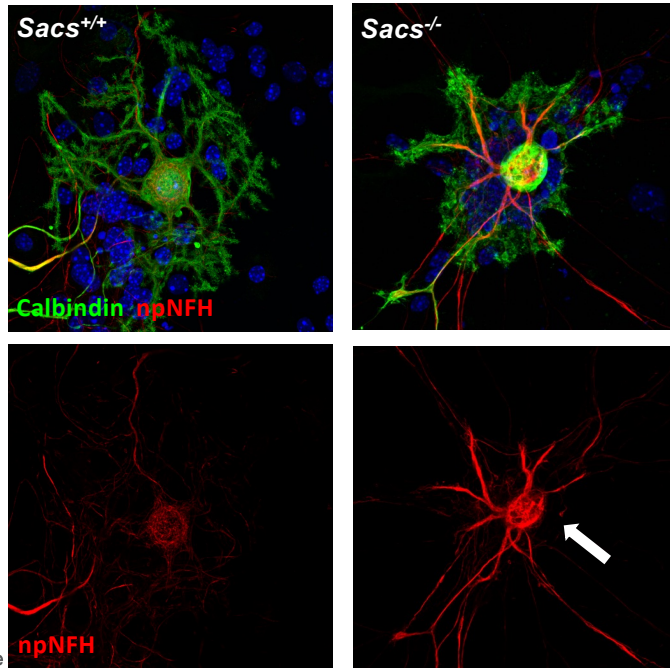


De Ritis et al., Brain Comm (2024)

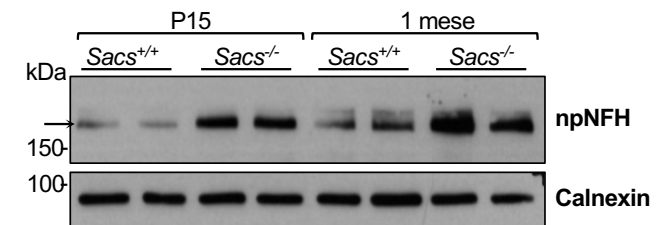
Modello della cascata patogenetica di ARSACS



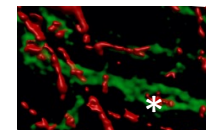
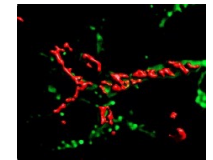
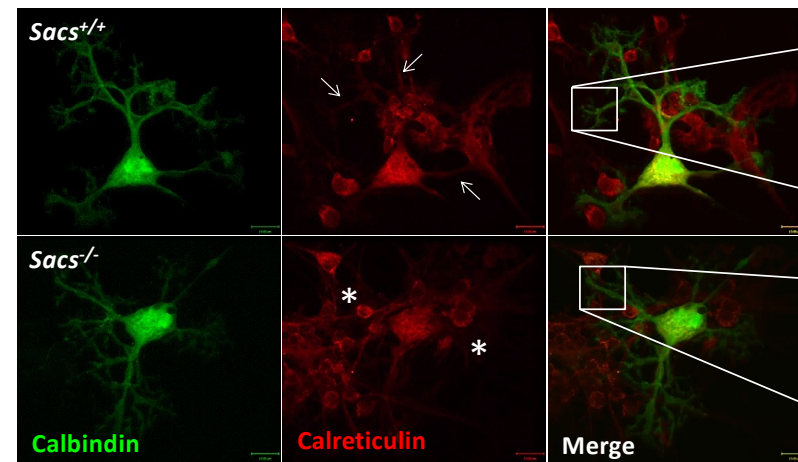
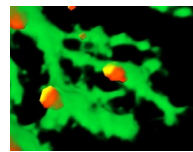
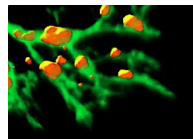
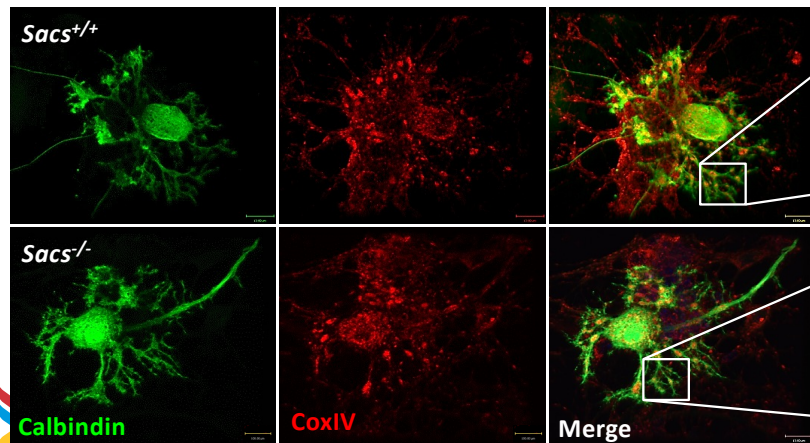
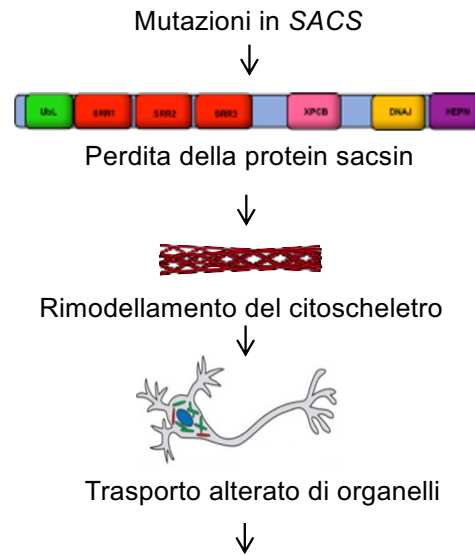
Primary Purkinje neurons



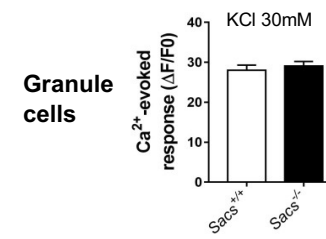
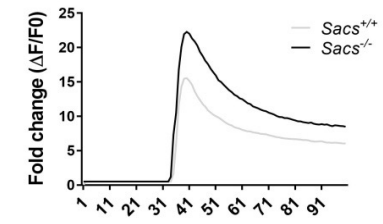
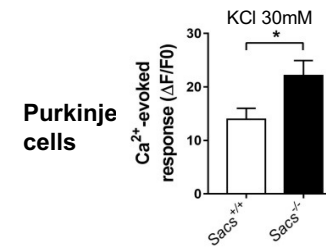
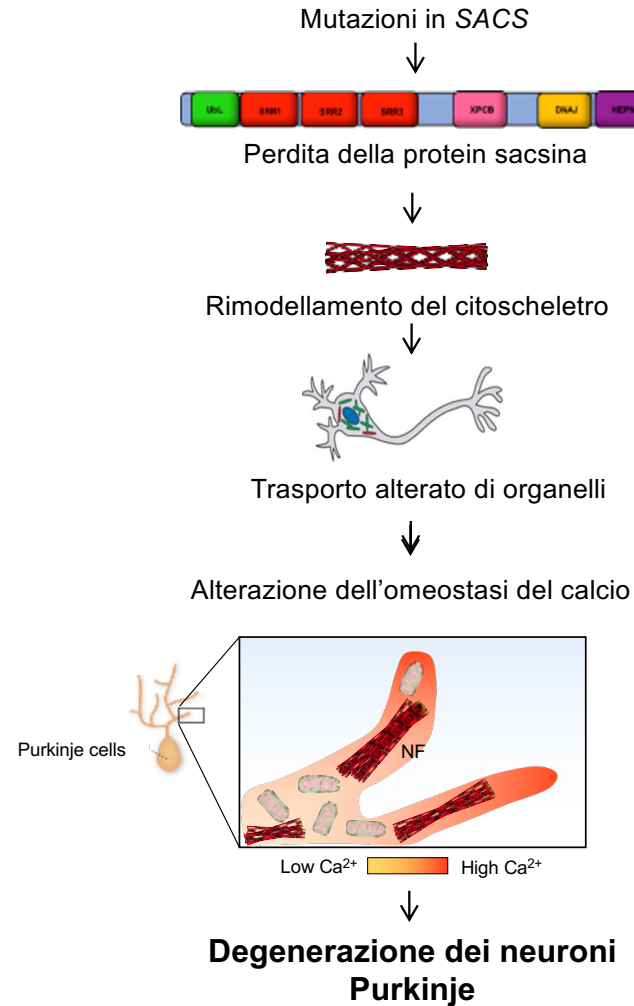
Rimodellamento del citoscheletro



Modello della cascata patogenetica di ARSACS

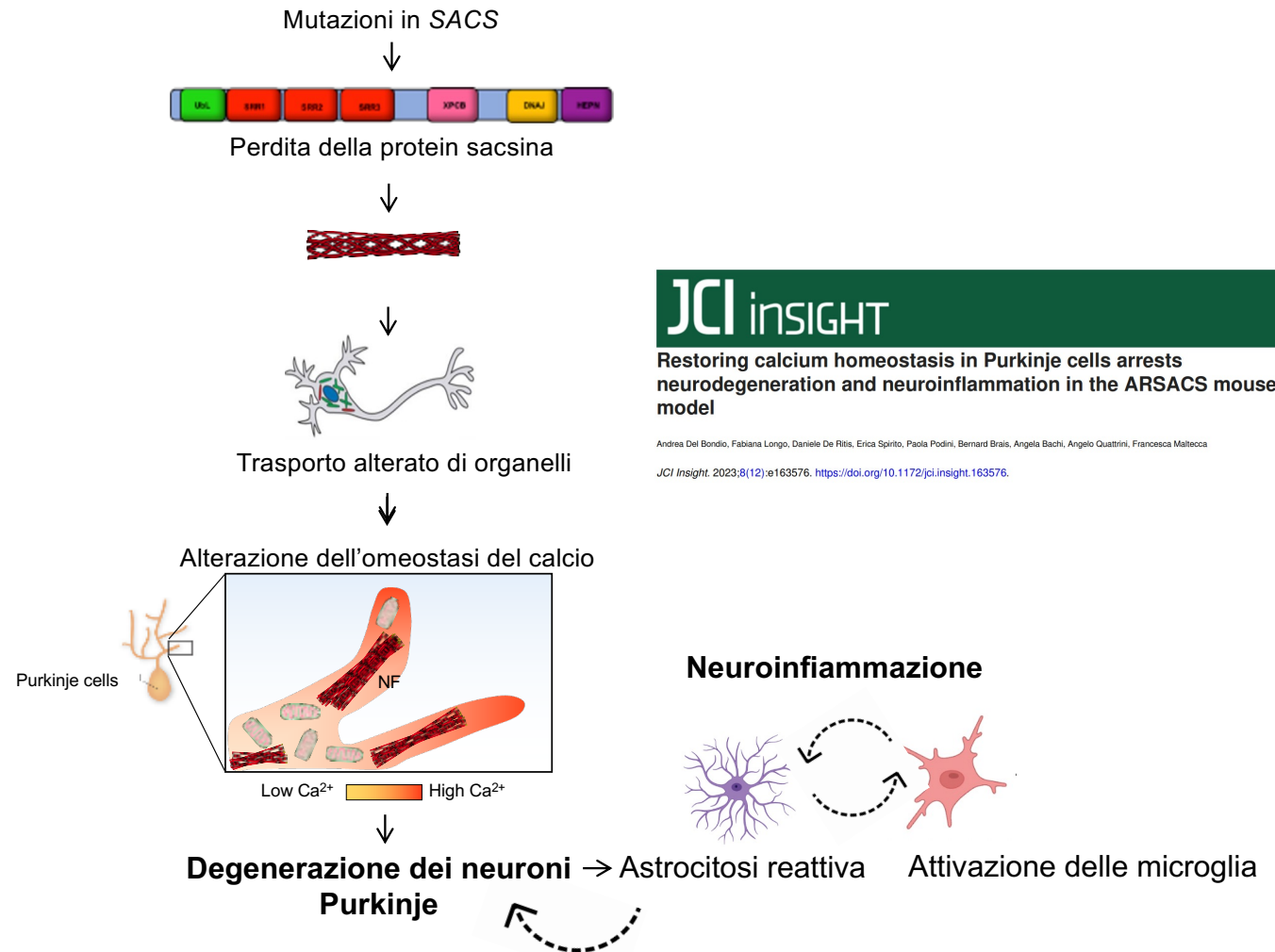


Modello della cascata patogenetica di ARSACS



Primary cerebellar cultures at DIV15

Modello della cascata patogenetica di ARSACS



JCI insight

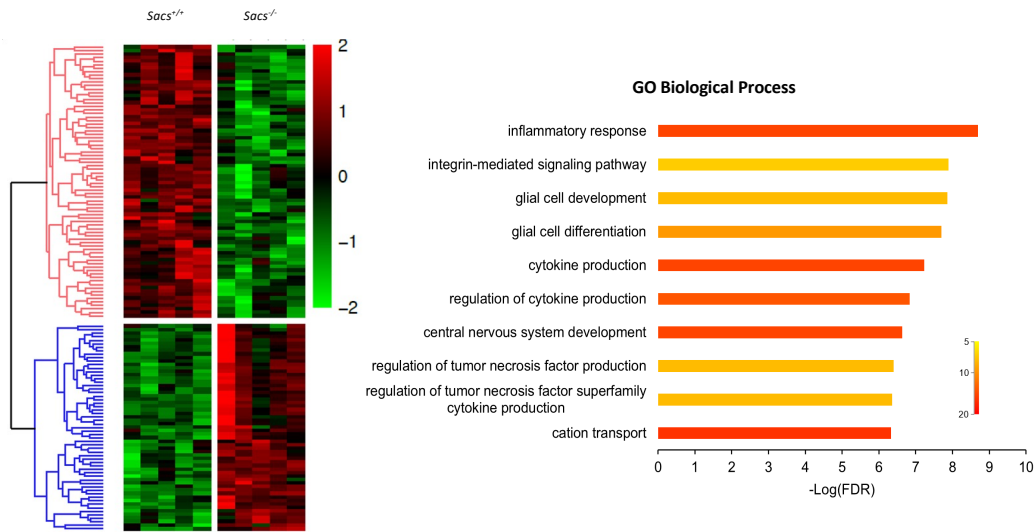
Restoring calcium homeostasis in Purkinje cells arrests neurodegeneration and neuroinflammation in the ARSACS mouse model

Andrea Del Bondio, Fabiana Longo, Daniele De Ritis, Erica Spirito, Paola Podini, Bernard Brais, Angela Bachi, Angelo Quattrini, Francesca Maltecca

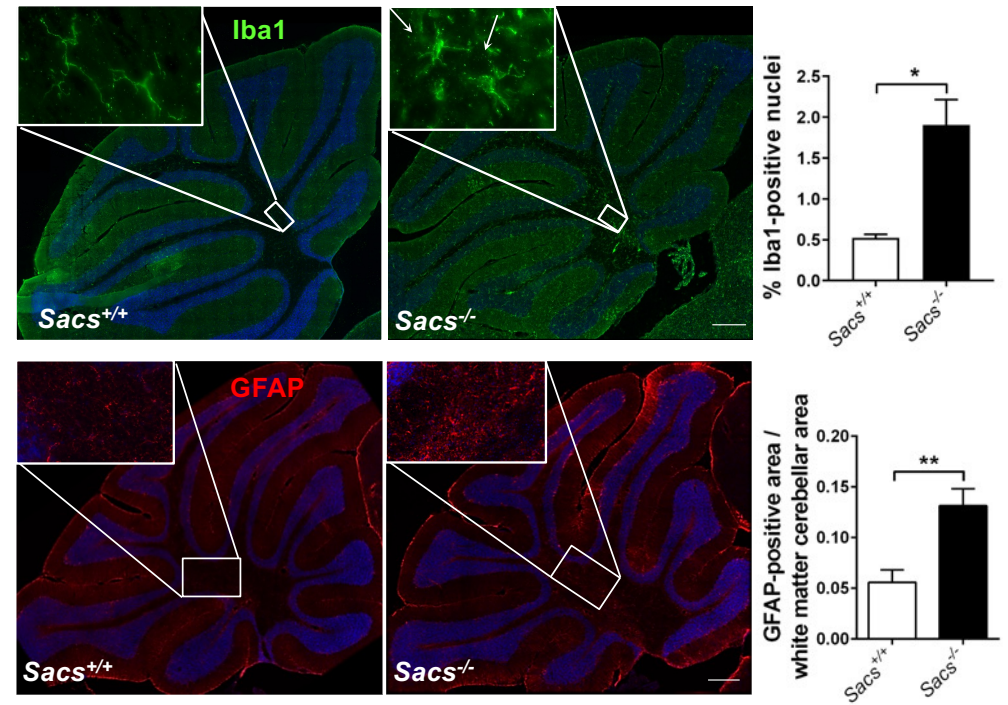
JCI Insight. 2023;8(12):e163576. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.163576>.

Neuroinfiammazione nel cervelletto del topo *Sacs*^{-/-}

Bulk RNAseq, 5 mesi



Segni di DAM
(Disease-associated microglia)

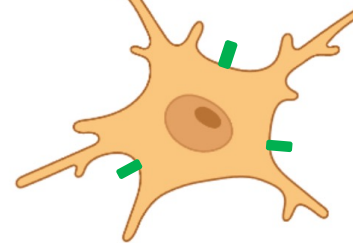


La microglia e la DAM

- La microglia, i macrofagi residenti del sistema nervoso centrale, mantengono l'omeostasi cerebrale, la sorveglianza immunitaria e il rimodellamento sinaptico.
- Studi recenti rivelano che la microglia esiste come un **lungo un continuum di stati trascrizionali e funzionali**.
- La microglia omeostatica supporta la sorveglianza, il rimodellamento sinaptico e il mantenimento trofico. In seguito ad attivazione, la microglia adotta **identità trascrizionali diverse**, piuttosto che uno stato attivato uniforme. Durante la neurodegenerazione, essa transita verso **microglia associata alla malattia (DAM)**.



Microglia omeostatica



DAM



Geni omeostatici



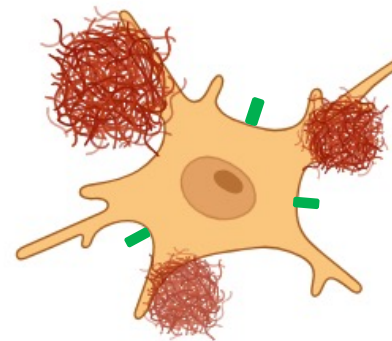
Geni legati alla
fagocitosi e al
metabolismo lipidico

La microglia e la DAM

- La microglia, i macrofagi residenti del sistema nervoso centrale, mantengono l'omeostasi cerebrale, la sorveglianza immunitaria e il rimodellamento sinaptico.
- Studi recenti rivelano che la microglia esiste in **lungo un continuum di stati trascrizionali e funzionali**
- La microglia omeostatica supporta la sorveglianza, il rimodellamento sinaptico e il mantenimento trofico. In seguito ad attivazione, la microglia adotta **identità trascrizionali diverse**, piuttosto che uno stato attivato uniforme. Durante la neurodegenerazione, essa transita verso **microglia associata alla malattia (DAM)**.



Microglia omeostatica



DAM



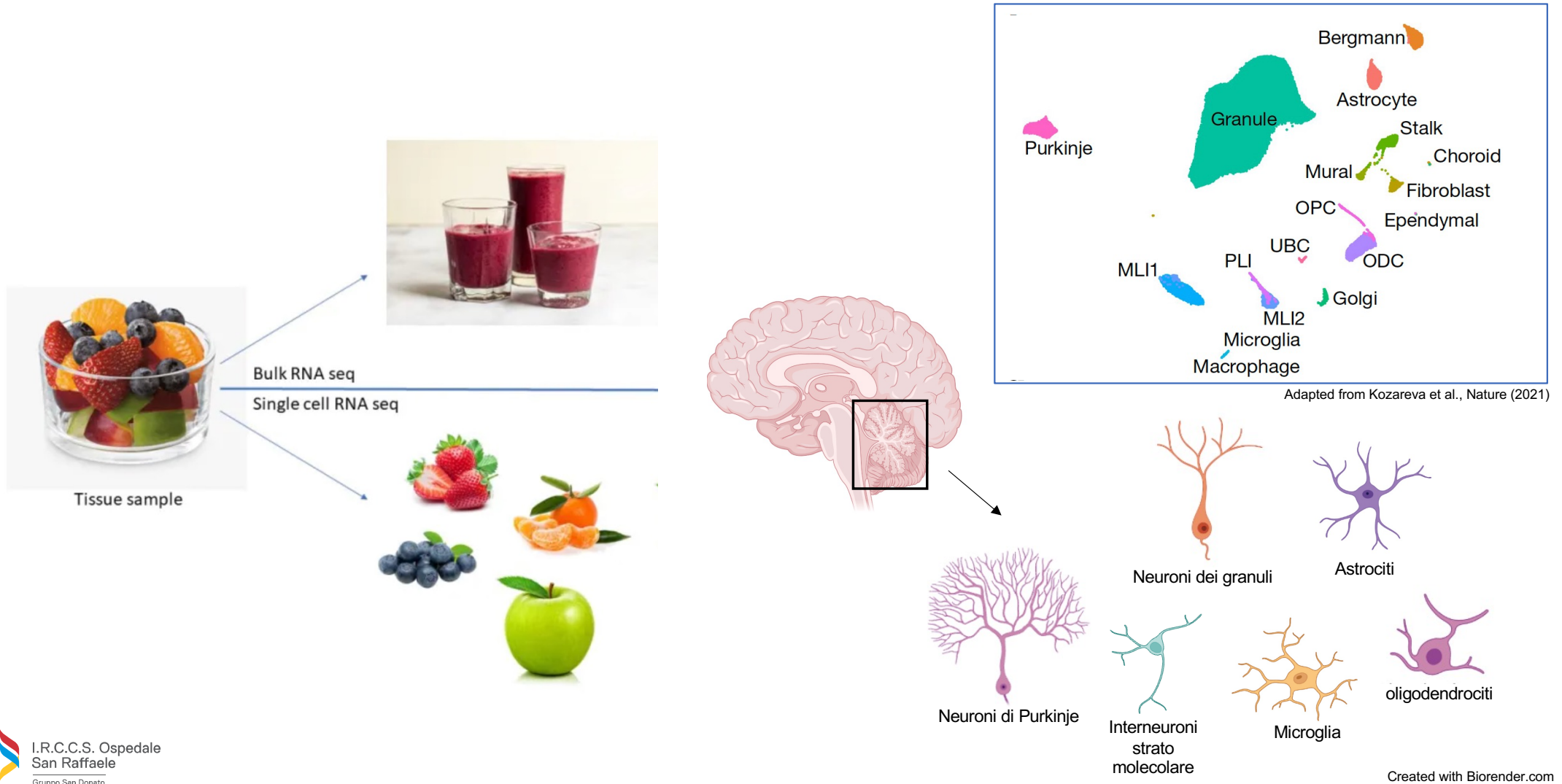
Geni omeostatici



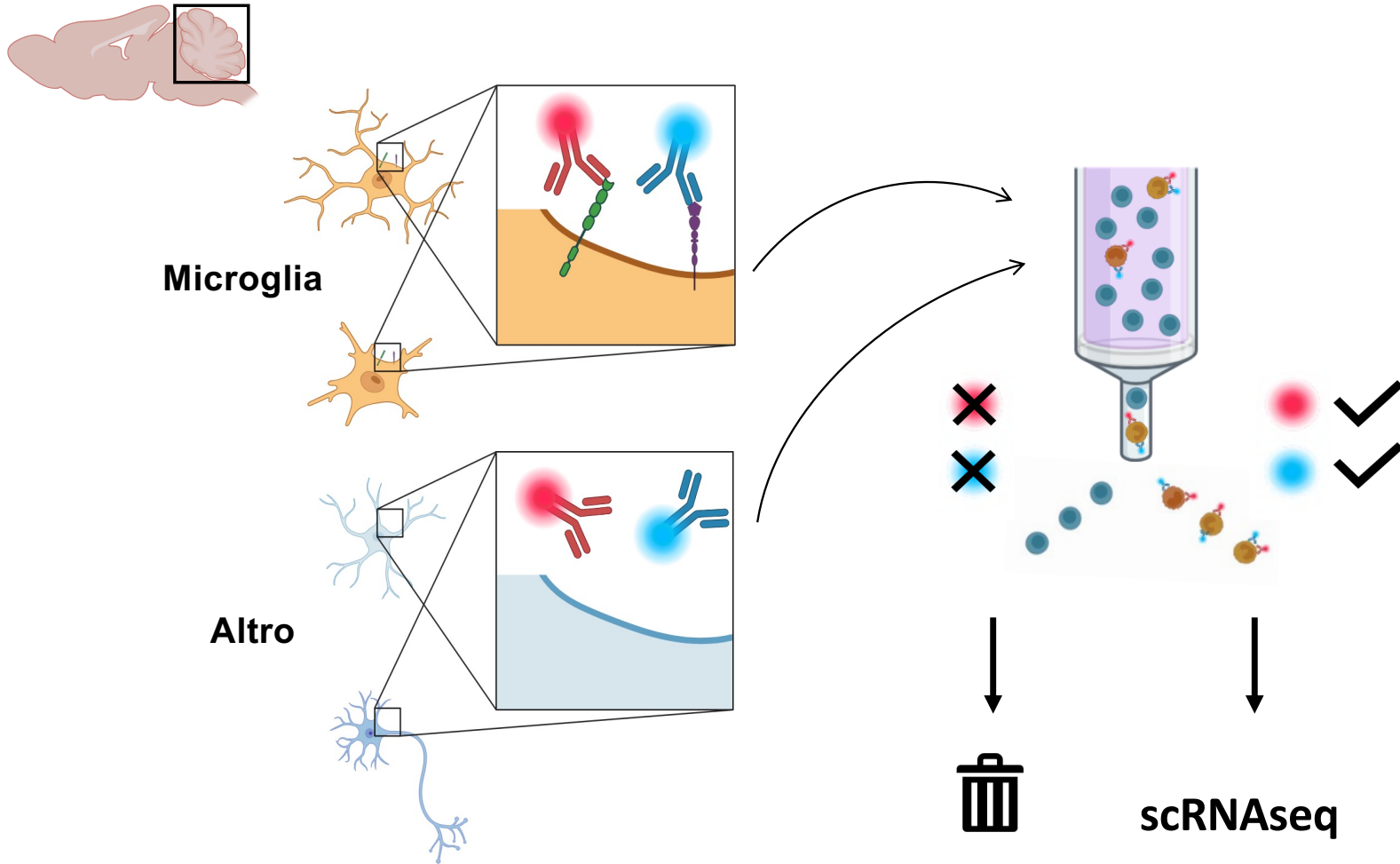
Geni legati alla fagocitosi e al metabolismo lipidico

- si localizza vicino a **placche amiloidi in Alzheimer**, ALS e altre malattie, agendo come "sensore" del danno.


Analisi della DAM in ARSACS: sc-RNAseq



Come focalizzare sulla DAM



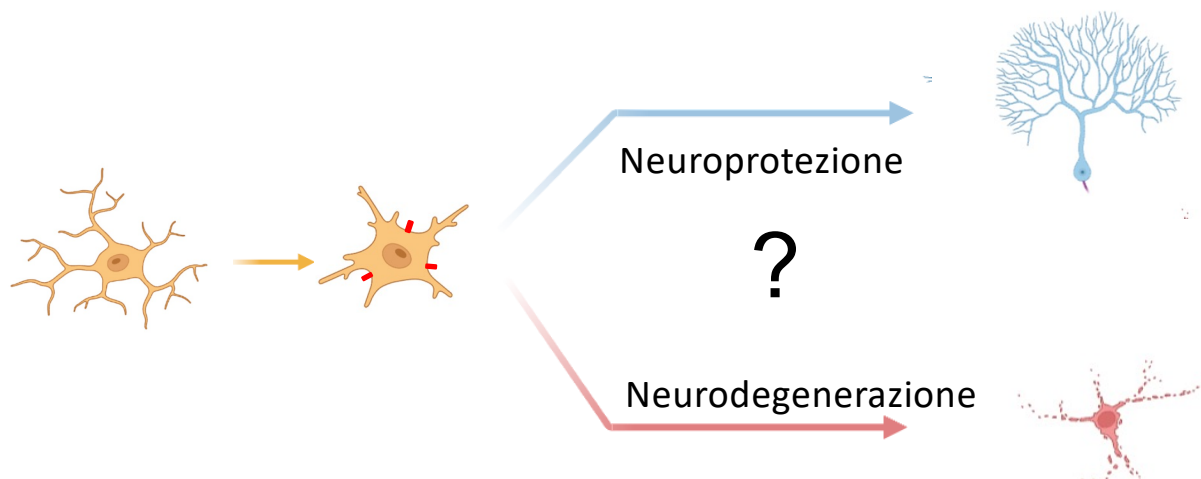
Nel topo ARSACS:



↓ Microglia omeostatica
↑ DAM

Domande aperte

- Qual è la **specificità spaziale** della DAM nel cervelletto in ARSACS?
Si localizza preferenzialmente nelle regioni caratterizzate da perdita di neuroni Purkinje?
- Quali sono le conseguenze funzionali della transizione della microglia verso uno stato DAM in ARSACS?
La DAM esercita **un effetto neuroprotettivo** - ad esempio attraverso la rimozione dei detriti e il mantenimento dell'omeostasi sinaptica - **oppure contribuisce alla degenerazione** delle cellule Purkinje tramite infiammazione cronica?
- È possibile, intervenendo sulle vie regolatorie della DAM, potenziare selettivamente le funzioni microgliali neuroprotettive e rallentare o prevenire la neurodegenerazione nel modello murino *Sacs*^{-/-} ?



Il progetto

- L'obiettivo di questo progetto è capire se questa risposta immunitaria contribuisca al danno dei neuroni di Purkinje o, al contrario, svolga un ruolo protettivo.
- **Obiettivo 1:** Identificare dove si trova la DAM nel cervelletto ARSACS e stabilire se si concentra nelle aree in cui i neuroni di Purkinje iniziano a degenerare.
- **Obiettivo 2:** Modulare sperimentalmente la DAM nel modello murino di ARSACS per capire se aumentarne o ridurne l'attivazione influisce sulla sopravvivenza delle cellule nervose.
- Comprendere come la neuroinfiammazione influenzi la progressione di ARSACS potrebbe rivelare nuovi bersagli terapeutici e contribuire allo sviluppo di trattamenti efficaci

Ringraziamenti

Valentina Gigliucci

Daniele De Ritis

Giorgio Boschetti

Erica Spirito

Alessandra Rocco

Sofia Colombo

Fabiana Longo (former)

Andrea Del Bondio (former)

*Mitochondrial Dysfunctions
in Neurodegeneration Unit-OSR*

Marco Bacigaluppi

Erica Butti

Neuroimmunology Unit-OSR

Martina Absinta

Humanitas University (MI)

Nicolas Dupré

Laval University (CA)



FONDAZIONE

